FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 1268

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

VEDERE Michel, Jean

né le 22 JANVIER 1936 à ANGERS

Présentée et soutenue publiquement le 5 DECEMBRE 1962

LE TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE VRAIE

PAR LE

1-4 DIMETHANE-SULFONYL-OXYBUTANE

PRESIDENT : M. J. BERNARD
Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 Nº

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

VEDERE Michel
né le 22 Janvier 1936 à ANGERS

Présentée et soutenue publiquement le

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

LE TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE VRAIE

PAR LE

1-4 DIMETHANE SULFONYL-OXYBUTANE

Président : M. J. BERNARD , Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538125_0044

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (H.) Chatrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.) Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

Ier ASSESSEUR ..... Jean VERNE

2ème " ..... Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

Iº CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES -

a) Professeurs titulaires :

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologie	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BRET (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N....
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie, Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)

Physique médicale	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N....
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2º CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUE

a) Professeurs titulaires :

Clinique cacinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
) Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
) Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
) Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirur. infant. et ortho. (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirur. ortho. et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirur. cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de
Clinique de chirur. pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)

Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . DEGOS (R.)
(Saint Louis)
Clinique des maladies des enfants ..... CATHALA (J.)
(Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses ..... MOLLARET (P.)
(Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et encéphale ..... DELAY (J.)
(Sainte-Anne)
Clinique des maladies métaboliques ..... HAMBURGER (J.)
(Necker)
Clinique des maladies du sang ..... MARCHAL (G.)
(Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux ..... CASTAIGNE (P.)
(Salpêtrière)

Cliniques médicales .....
(Boucicaut ..... LENEGRE (J.)
) Broussais ..... SOULIE (P.)
(Cochin ..... JUSTIN-BESANCON (L.)
) Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
) Lariboisière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
) Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)

Clinique méd. d'hydrol. thérap. et climat. ..... DEBRAY (C.)
(Bichat)
Clinique médicale propédeutique ..... GENNES (L. de)
(Broussais)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des
maladies de la nutrition ..... DEROT (M.)
(Hôtel-Dieu)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
LACOMME (M.)
Clinique obstétricale ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique ..... VARANGOT (J.)
(Port-Royal)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique ..... AUBRY (M.)
(Lariboisière)
Clinique de pédiatrie et de puériculture ..... LELONG (M.)
(Saint Vincent de Paul)
Clinique de pédiatrie sociale ..... MARIE (J.)
(Enfants Malades)
Clinique pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile ..... MICHAUX (L.)
(Salpêtrière)
Clinique rhumatologique méd. et soc. (Cochin) ... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérap. chirur. (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérap. médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)

Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique ..... PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale ..... DOMART (A.)
Sémiologie clinique et chirurgicale ..... POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique Ière enfance (Trousseau) ... TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine ..... BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFÉRENCES AGREGES

Anatomie ..... CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)

Anatomie pathologie ..... GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) pr. s. ch., ABELANET (R.), BUSSER (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (Ch.), m. de cnf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)

Anesthésiologie ..... KERN (E.), VOURC'H (G.)

Bactériologie ..... BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)

Biochimie médicale ..... BAULIEU Et. m. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.), DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)

Biologie appliquée Educat. phys. et sports ..... PLAS (F.)

Carcinologie	BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.), DUPERRAT (G.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANCON (F.), CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch., BLANCHER (G.), CORRE-HURST (Mme L.), SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.), DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch., FOURNIER (E.), GUENIOT (M.), HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.), LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (C.), THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.), DUBOIS (A.), SARAUX (H.)

Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.)

Pathologie médicale (Suite)	BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. p.s.ch. GREMY (F. m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m.C.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.) pr. s. ch. VERNE (J.M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

A MA FEMME

A MA MERE

A MES FRERES et SOEUR

A MES AMIS

en témoignage de mon affection

A Monsieur le Professeur J. BERNARD
Professeur de Cancérologie médicale et sociale

Que nous remercions de l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.

A mon Maître Monsieur le Professeur PERREAU

Qui m'a inspiré ce travail et
m'a éclairé de ses conseils.
Avec ma profonde reconnaissance
et l'expression de toute ma gratitude.

LE TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE VRAIE

PAR LE

1-4 DIMETHANE SULFONYL-OXYBUTANE

INTRODUCTION

Le 1-4 Diméthane sulfonyl-oxybutane (Myléran-Busulfan) mérite de prendre place dans le traitement de la polyglobulie à côté du phosphore radio-actif lorsque cette thérapeutique majeure est impossible.

Ce médicament est doué d'une action cytotoxique qui agit électivement sur la série myéloïde ; cette action neutropéniante en fait la chimiothérapie de base de la leucémie myéloïde depuis I95I. Une application systématique en avait montré alors l'inefficacité habituelle dans les autres hémopathies et spécialement dans les hémopathies lymphoïdes, le myélome et la maladie de Vaquez. Au contraire, J. LOUIS publiait en Décembre I958 les résultats favorables obtenus dans I8 cas de polycythémie vraie.

Nous avons eu l'occasion de l'utiliser avec succès dans une polyglobulie ancienne en transformation myéloïde et dans trois cas de polycythémie vraie récente.

Cette statistique n'a pas la prétention d'être comparable à celles des Américains, ni aux études d'ensemble présentées à la Société Française d'Hématologie lors de la scéance spéciale qu'elle consacrait le 20 Février I96I au traitement des polyglobulies. Mais le silence français total à l'égard du Myléran nous paraît immérité. Les documents que nous avons recueillis avec Monsieur PERREAU à la clinique médicale A d'Angers nous permettent d'atténuer cette rigueur.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

LES DIFFERENTS TRAITEMENTS PROPOSES DANS L'ERYTHREMIE

Les thérapeutiques proposées dans le traitement de l'érythrémie sont avant tout symptômatiques.

- les unes visent à détruire l'excès des globules en circulation,
- les autres à freiner la production exagérée des hématies.

La soustraction du sang en excès par saignée est la plus ancienne des méthodes. Des prélèvements répétés de 200 à 500 grammes ramènent généralement le volume sanguin à la normale éliminant ainsi les symptômes dus à cet excès et à l'hyperviscosité ; mais elle entraîne également une fuite importante de fer et de protéines plasmatiques et n'agissant pas ou peu sur le taux des plaquettes laisse persister le risque de thrombose. Cette thérapeutique malgré ses insuffisances est encore utilisée dans les polyglobulies modérées et comme adjuvant dans les formes traitées par une autre médication ; elle permet d'attendre les effets parfois tardifs de certaines drogues.

Une autre méthode de spoliation sanguine est réalisée grâce à l'action anémiante que possède une parasitose : l'ankylostomiose duodénale. L'infestation volontaire par Nécator Américanus entraîne une baisse du taux des hématies. Lorsque ce taux atteint un niveau satisfaisant, un traitement parasiticide débarrassel'organisme de son hôte.

L'acétyl-phényl-hydrazine et la phényl-hydrazine amènent une baisse du taux des hématies en réalisant une hémolyse intra-vasculaire. La chute globulaire entraînée par ces

substances est précédée d'hyper-leucocytose et de réticulocytose et s'accompagne d'une hausse de la bilirubinémie ainsi que de toutes les conséquences d'une anémie hémolytique. Une grande prudence est actuellement de mise à l'égard de ces substances, car, en plus des dangers de surdosage : ictère, déglobulisation massive, thrombose veineuse, mort subite ; s'ajoute l'effet toxique que possède cette drogue à l'égard des foies cirrhotiques que l'on trouve parfois associés à l'érythrémie (syndrôme de Mosse).

Le deuxième groupe de thérapeutiques vise non plus à soustraire de la circulation les hématies en excès, mais à en freiner la production au niveau des centres hématopoétiques.

Pour ce faire, on peut recourir à des agents chimiques : benzol, plomb, solution de Fowler, moutardes nitrées, triéthylène mélanine. Récemment ont été publiées plusieurs observations d'érythrémie traitée par le pyriméthamine. Ce corps utilisé comme anti-malarique à la dose de 0,05 à 0,10 grammes ne modifie pas la formule sanguine ; à dose forte, on assiste à une baisse du nombre des hématies et à une amélioration clinique. Cependant des accidents graves ont été signalés : aplasie médullaire, mort subite, qui font, actuellement écarter cette drogue.

Les agents physiques sont depuis longtemps utilisés . irradiations diverses, radiothérapie des os longs, de la rate, irradiation totale du corps. En fait, toutes ces thérapeutiques sont actuellement abandonnées au profit des isotopes radio-actifs.

Le phosphore radio-actif a été introduit dans le traitement des polyglobulies en 1938 par LAWRENCE. Le P.32 isotope radio-actif du phosphore naturel, dont il possède des propriétés chimiques identiques, se fixe dans l'organisme au niveau des cellules en croissance et de la moëlle osseuse. Ce corps

LE MYLERAN

Le Myléran (G.T.4I) spécialisé en France sous le nom de Misulban, connu en Amérique sous celui de Busulfan, est chimiquement le 1-4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane.

Sa formule est :

$$CH_3- SO_2- O-CH_2- CH_2- CH_2- CH_2- O-SO_2- CH_3$$

C'est un ester sulfonique s'apparentant à la chloro-éthylamine par la propriété qu'il possède de se fixer par éthylation à un constituant cellulaire grâce à son groupement éthane.

Expérimentalement, il possède une action inhibitrice vis à vis de la croissance du carcinome du rat tout en étant moins nocif pour la moëlle osseuse que les corps de la série des moutardes nitrées. Il est doué d'une action cytotoxique agissant sur la série myéloïde, respectant, même à dose forte, la lignée lymphoïde ; l'action sur la lignée érythropoïétique n'est nette qu'à dose élevée.

Cette action neutropéniante élective l'a fait utiliser dans le traitement de la leucémie myéloïde dès I95I et, c'est actuellement la seule chimiothérapie valable dans cette affection.

Utilisé à la dose quotidienne de 5 à IO milligrammes ; la transformation de l'état général est rapide et spectaculaire, on aboutit après IO à 20 jours à une baisse des neutrophiles, mais cette action peut être beaucoup plus tardive ; la splénomégalie ne sera influencée que plus tard encore.

Au cours du traitement le nombre des plaquettes sera surveillé et une thrombopénie importante impose la suspension du traitement. La cure est arrêtée quand le taux des leucocytes est voisin de la normale. Les rémissions, de durée variable, ne sont pas inférieures à celles obtenues par la radiothérapie. Les rechutes sont en règle générale sensibles au traitement.

Le produit reste cependant sans effet sur les poussées blastiques de la maladie.

L'action myélo-toxique du Misulban en fait le traitement de base des leucémies myéloïdes ; elle réduit avec prédilection l'hyperplasie granulocytique, mais elle attaque aussi les autres éléments d'origine médullaire : les thrombocytes et les érythrocytes. C'est cette action qui justifie son emploi dans la polyglobulie.

-:-:-:-:-:-:-:-

LE MISULBAN DANS LA MALADIE DE VAQUEZ

L'efficacité, la toxicité réduite du Misulban dans le traitement des leucoses myéloïdes ont fait essayer le produit dans d'autres affections sanguines.

GALTON dès le début de l'utilisation du Busulfan note son inaction sur les leucémies aigues. En 1953, HANSEN, dans un article rapportant les résultats obtenus dans la leucémie myéloïde signale également l'inefficacité du produit dans les leucémies lymphoïdes, les lymphosarcomes, le myélome, les maladies de Hodgkin et de Vaquez ; cependant une érythro-leucose chronique et une leucose monocytaire furent favorablement influencées par ce traitement.

A l'opposé de ces statistiques globales, qui rassemblaient des hémopathies diverses ; J. LOUIS publiait en Décembre 1958 les résultats favorables de ce traitement dans 18 cas de polycythémie vraie. C'est la publication la plus importante sur ce sujet que l'analyse de L. ROUQUES a rapportée dans la Presse Médicale du 7 Février 1959. En voici le résumé.

J. LOUIS a essayé le 1-4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane chez 18 polyglobuliques : 8 femmes et 10 hommes âgés de 50 à 71 ans. La durée de leur maladie s'étendait entre deux mois et dix ans.

Sur ces 18 malades, 2 seulement n'avaient pas reçu de traitement antérieur ; 7 avaient déjà été traités par l'association phosphore radio-actif, triéthylène-mélanine et saignée, 8 en alternance par triéthylène-mélanine et saignées.

La dose initiale de Misulban était comprise entre 2 et IO milligrammes par jour pendant une période de une à douze semaines.

Les chiffres de l'hématocrite en début de traitement variaient entre 47 et 70 % chez les hommes, 50 et 55 % chez les femmes, 3 hommes étaient en phase de rémission hématologique. L'hématocrite revint à la normale chez tous les malades. Dans tous les cas le taux des leucocytes fut abaissé, cette baisse précédait, accompagnait ou plus souvent suivant la diminution des chiffres de l'hématocrite.

Du point de vue clinique, après le traitement, sur 6 malades qui présentaient une splénomégalie, I avait une rate non palpable, chez 4 autres, la splénomégalie avait diminuée, I seul conservait une rate inchangée. Un autre sujet qui ne présentait pas de splénomégalie avant traitement en avait une après. Le foie qui était augmenté de volume chez 4 malades restait inchangé chez 2, avait diminué chez un et augmenté chez l'autre.

J. LOUIS dans ses résultats distingue :

- les rémissions complètes caractérisées par un retour à la normale de l'hémogramme, une disparition des signes cliniques et fonctionnels de la polyglobulie (II cas).

- les rémissions incomplètes ou l'hémogramme est normal mais ou persistent des signes cliniques (6 cas).

- les rémissions partielles ou l'hématocrite seul est normal mais ou persistent les autres anomalies sanguines (I cas).

La rémission est apparue en moyenne I9 semaines après le début de la thérapeutique. Sa durée a été de 22 et 48 semaines pour 2 malades. Quant aux autres, après un recul variant de 4 à 58 semaines, ils étaient encore au moment de la publication de l'article de J. LOUIS en phase de rémission.

Les 2 malades ayant présenté une rechute de polyglobulie ont été sensibles à une deuxième cure de Misulban.

I6 Malades ont reçu un traitement d'entretien variant

selon les cas et selon l'évolution de l'hémogramme de 8 mg. par jour à 2 mg. par semaine. Chez 7 malades, une thérapeutique par saignée fut associée à la chimiothérapie, elle permit de réduire notablement les doses d'entretien.

Sur I8 malades, 3 présentèrent une leucopénie allant jusqu'à 3.500. Chez un autre, le taux des leucocytes atteignit 3.I00 mais revint à la normale après un arrêt de traitement d'un mois.

Deux malades de 55 ans développèrent une pancytopénie ; l'un après un traitement de 4 mg. par jour pendant I5 jours, puis 8 mg. par jour pendant I mois. L'autre après avoir reçu 2 mg. par jour pendant 7 semaines, 4 mg. pendant I6 semaines et 2 mg. pendant 6 semaines. Dans les deux cas, la moëlle osseuse était normale et ces incidents furent sans conséquence : un des malades redevint polyglobulique après 48 semaines d'arrêt de traitement, l'autre n'avait pas encore réparé sa pancytopénie après 5 mois mais ne présentait aucun trouble et pouvait continuer son travail.

Les conclusions de ce travail très important montraient la nécessité d'une surveillance clinique et hématologique régulière pour préciser la dose d'entretien efficace et inoffensive.

C'est en Décembre I959 que nous avons eu l'occasion d'instituer cette chimiothérapie. Il s'agissait d'une maladie de Vaquez connue et traitée depuis plus de I0 ans ; elle présentait alors les signes d'une transformation myéloïde faisant craindre une issue fatale en quelques semaines. L'échec de toutes les thérapeutiques nous a fait conseiller ici le médicament de la leucémie myéloïde. Ce premier succès inespéré a légitimé l'application de cette chimiothérapie à 3 autres poly-

cythémies. Nous avons alors retrouvé dans la littérature la publication de J. LOUIS, ses conclusions favorables s'opposaient à la condamnation des antimétabolites portée jusqu'alors par la plupart des hématologistes. Notre plaidoyer pour le Misulban commencera par l'exposé de ces quatre observations.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

OBSERVATIONS

OBSERVATION Nº I -

Monsieur C..... Auguste est né le 24 Août I887, sa polyglobulie a été découverte en Octobre I949. Sa seule maladie jusqu'alors avait été une lithiase vésiculaire pour laquelle il avait refusé l'intervention.

En I946 survient un prurit tenace de la plante des pieds, il est rebelle à tout traitement local. Il faudra attendre trois ans pour que l'augmentation de volume de la rate et une phlébite du membre inférieur gauche incitent à faire un examen de sang.

Le 8 Octobre I949 :

Hématies : 6.920.000, hémoglobine : I34 %, leucocytes : 8.800, polynucléaires neutrophiles : 83, éosinophiles : 3 lymphocytes : 3, monocytes : II.

C'est une maladie de Vaquez.

Le malade est traité par radiothérapie ; du 24 Octobre au 9 Décembre il recevra 27 scéances d'irradiation au niveau du sternum, de la rate et de la région antro-pylorique. De I949 à I95I aucun traitement n'est efficace ; le taux des hématies oscille entre 6 et 8 millions.

En Octobre I95I est entrepris un traitement par le phosphore radio-actif dans le service des Isotopes de l'Hôpital BEAUJON ; le 25 Novembre une injection intra-veineuse de 6 millicuries de P.32 ; quelques saignées permettront d'attendre la diminution des hématies qui n'apparaîtra qu'au bout de 4 mois.

Mais, pendant 5 ans le phosphore radio-actif transformera

ce malade dont les injections seront répétées en fonction des données de l'examen clinique et hématologique. Les périodes de rémission seront néanmoins incomplètes et leur durée n'excédera pas I8 mois.

Voici la date des injections :

- En Octobre I95I, Février I953, Juin I954, Janvier I956, Juillet I956, Juin I957, soit 39 millicuries au total.

Jusqu'en Janvier I957, l'état général est bon ; des manifestations veineuses sans gravité sont facilement jugulées par le traitement anti-coagulant. C'est à partir de cette date que les complications surviennent malgré les tentatives thérapeutiques les plus modernes : en Janvier I957, phlébite gauche ; la rate est très grosse.

Hémogramme :

- Hématies : I0.800.000, leucocytes : I6.000 sans formes anormales, plaquettes : 420.000.

La dernière injection de P.32 remonte à peine à 6 mois.

Un traitement par Malocide est entrepris sur les conseils du Dr MALLARME, le pyriméthamine sera poursuivi jusqu'au I5 Avril avec un traitement anti-coagulant qui sera interrompu par le médecin traitant en raison du taux bas de la prothrombine : I4 %.

Le I8 Février : phlébite bilatérale des membres inférieurs.

Le I9 : collapsus brutal, douleur abdominale, signes d'occlusion ; il est conclu à un infarctus mésentérique, reprise du tromexane sous contrôle sanguin.

Le I5 Avril date de l'arrêt du Malocide. Le taux des hématies a été réduit de I0.800.000 à 5.000.000 ; il se maintiendra à ce chiffre jusqu'au mois de Juin. Le 4 Juin : injection intra-veineuse de 4 millicuries de P.32.

En Janvier I958, apparition d'une tuméfaction douloureuse du poignet gauche avec fièvre et altération de l'état général ;

radiographies : cavité osseuse sous corticale sans réaction périosté ni modification articulaire de l'extrémité inférieure du radius. Malgré les antécédents de phlébite, le traitement anticoagulant, l'hémopathie, la cure chirurgicale est entreprise.

A l'examen histologique : ostéite tuberculeuse ; résolution en 3 mois sous antibiothérapie spécifique triple. A cette date examen de sang :

- Hématies : 4.560.000, leucocytes : 23.800, polynucléaires neutrophiles : 94, éosinophiles : I, lymphocytes : 3, monocytes : 2, myélocyte : I.

Des contrôles sanguins réguliers montrent au cours de l'année I959 la transformation de l'hémopathie : hyper-leucocytose croissante avec formule myéloïde.

A l'examen en Décembre I959, l'aspect de Mr C.... a totalement changé ; son visage est pâle et émacié, son poids qui était de 7I Kº atteint à peine 50, il tousse, ne crache pas, sa tension artérielle est à I0-6, son abdomen volumineux contraste avec la maigreur du visage et du thorax. La rate est énorme, dure, indolore, régulière, en bas, elle atteint la crête iliaque et en dedans elle déborde la ligne médiane à l'ombilic. Le foie est augmenté de volume, il déborde de dix centimètres le rebord costal, il est dur et régulier. Il n'y a pas de ganglions ni d'hémorragies. La radio du thorax ne montre pas de lésion tuberculeuse.

Hémogramme le I5 Décembre I959 :

- Hématies : 4.760.000, hémoglobine : 72 %, valeur globulaire : 0,75; leucocytes : 60.800, lymphocytes : 8, polynucléaires neutrophiles : 64, éosinophiles : 6, basophiles : 9, myélocytes : 5, méta-myélocytes : 4, promyélocytes : I, myéloblastes : 3, normoblastes : 2 pour cent leucocytes ; anisocytose, poïkilocytose ; plaquettes : 70.000.

C'est le tableau clinique et hématologique d'une leucémie

myéloïde à son stade terminal. On porte un pronostic fatal et, en l'absence d'une autre possibilité thérapeutique, on conseille le Misulban. A partir du I6 Décembre I959, il est prescrit à la dose de 3 comprimés, soit 6 milligrammes par jour.

En quelques semaines survient une amélioration spectaculaire : le mourant ressuscite. La fièvre tombe, la rate diminue de volume. A l'examen le 27 Janvier I960, un intervalle de 4 centimètres sépare son bord de la crête iliaque et de l'ombilic. Des contrôles sanguins suivent cette transformation.

Le 27 Janvier I960 :

- Hématies : 4.700.000, leucocytes : I6.600, lymphocytes : 8, monocytes : 6, polynucléaires neutrophiles : 64, éosinophiles : I0, basophiles : 4, myélocytes neutrophiles : 7, méta-myélocytes : I, plaquettes : I30.000.

Protides : 52,5 gr. ; prothrombine : 52 % -

La dose de Misulban est diminuée à un comprimé par jour, soit 2 mg. pendant les 4 premiers mois, ensuite cette dose d'entretien est ramenée à ½ comprimé soit I mg. par jour. Cette dose quotidienne est prise régulièrement depuis cette date. Ainsi ce malade reçoit un traitement continu depuis 32 mois.

L'état général est stationnaire ; toute activité est impossible ; le malade peut seulement se lever et se mettre dans un fauteuil. La rate déborde de 6 à 7 cms le rebord costal ; elle est dure et légèrement sensible, subissant parfois des poussées d'hypertrophie douloureuse. La tension artérielle est à I2-7. Mais aucune complication vasculaire n'est survenue : pas d'hémorragie, pas de rechute de thrombose, pas de manifestation tuberculeuse. C'est l'aspect d'une leucémie myéloïde en période de stabilisation clinique. Voici le dernier hémogramme, le 2 Juillet I962 :

- Hématies : 5.I20.000, hémoglobine : 80, leucocytes : 4.800, polynucléaires neutrophiles : 85, éosinophiles : 5, basophiles : 3, lymphocytes : 5, monocytes : 2.

RESUME -

Polyglobulie primitive décelée en I949 ; elle reçoit un traitement par P.32 depuis Octobre I95I jusqu'en Juin I957. Transformation myéloïde en I959 ; traitement par Misulban. Amélioration spectaculaire des signes cliniques et hématologiques. Cette stabilisation se maintient encore en Juillet I962.

Cette observation constitue, d'autre part, un document intéressant dans la question très discutée de ces transformations malignes. Les rapports de la polycythémie et des leucémies ont fait l'objet de multiples travaux, depuis les publications de G. MARCHAL à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 9 Juillet I954 ; il en rapportait 4 observations sur 36 cas de polyglobulie.

Une séance spéciale de la Société Française d'Hématologie du 20 Février I96I a fait le point de la question. La statistique de M. TUBIANA fait état de 253 cas de polyglobulie suivie pendant plus d'un an après traitement par le phosphore radio-actif. Sur ces 253 cas on note 23 hémopathies malignes dont 4 leucémies myéloïdes chroniques et I2 cas de splénomégalie-myéloïde.

R. FAUVERT de son côté rassemble 3II Décès de maladie de Vaquez toutes traitées par le P.32 ; les leucémies myéloïdes et les myélosclérosés représentent I6 % de ces décès. FAUVERT groupe sous le nom de syndrôme myélo-prolifératif subaigüe ces deux myéloses qui sont difficiles à distinguer, même par biopsie médullaire et par ponction des centres.

La fréquence de ces transformations ne doit pas être rangée dans les mécomptes du phosphore radio-actif ; la myélofibrose et la leucémie myéloïde semblent constituer un stade évolutif normal de la polyglobulie, à condition que cette évolution soit assez prolongée et ceci, même en l'absence de toute irradiation.

Le P.32 en diminuant la fréquence des accidents vasculaires prolonge la durée de vie des polyglobuliques qui, de ce fait, atteignent en plus grand nombre ce stade de transformation hématologique.

Certaines formes de la maladie de Vaquez évolueraient plus souvent vers la leucémie ; elles se distingueraient dès la phase initiale par une leucocytose au dessus de I5.000, par l'énorme volume de la rate et la moindre efficacité du phosphore radio-actif. Aucune de ces particularités n'existait chez notre malade.

Le diagnostic différentiel se discute aussi avec les myélosclérosses, qui, dans I/5 des cas, s'accompagnent d'un syndrôme polycythémique (ROHR, CAZAL, CROIZAT). Le myélogramme et les radios osseuses pratiqués en I957 faisaient écarter cette hypothèse.

Enfin on a pu se demander "Si de telles évolutions myéloprolifératives ou leucosiques ne correspondaient pas en réalité à des affections différentes dans leur principe et intégrées à tort dans le cadre de la maladie de Vaquez". Nous nous croyons autorisés à classer notre observation parmi les polycythémies vraies, primitives et constitutionnelles. La chance nous a conduit le frère jumeau de ce malade ; il a, lui aussi, une polyglobulie.

-:-:-:-:-:-:-:-

ate	G.R.	Plaq.	H.b	G.B.	P.N.	E	B	Lym.	Mo	Myé	Méta	
I0/49	6920000		I34	8800	83	3		3	11			
I0/50	5I00000	200000	I00	9500	80	3	1	I2	4			
I0/5I	8420000	220000	II5	I3600	87			4		9		
OCTOBRE I95I - P.32 - 6 M.c -												
I/52	7540000	275000	II0	I0400	9I			9				
5/52	4400000			5200	85		I5					
2/53	8520000			I5600	82	1		7	I0			
FEVRIER I953 - P.32 - 6 M.c -												
6/54	6300000	I60000		7000	74			25	1			
JUIN I954 - P.32 - 7 M.c -												
6/55	5400000	I80000	I35	5400	76			23				
I2/55	7744000			I2200	82	2		I3	3			
JANVIER I956 - P.32 - 7 M.c -												
7/56	7936000			8840	86	0,5		II,5		2		
9/56	7680000		II8	I2000	87	0,5		9	3,5			
I/57	I0800000	420000		I6000								
MALOCIDE jusqu'au I5/4/57												
4/57	5792000		83	I7200	90	2,5		4	1	2,5		
JUIN I957 - P.32 - 4 M.c -												
II/57	6496000		I00	I8800	82	2	1	6	2	1		
6/58	4976000		86	I6600	80	7	2	7	3	1		
I/59	6480000		90	24600	86	3	1	6	2	1		
8/59	6540000		9I	57200	70	6	3	3	5	9	4	
I2/59	4760000	70000	72	60800	64	6	9	8			4	1
DECEMBRE I959 - Misulban 6 mg. puis I mg. par jour -												
I/60	4700000	I30000	72	I6600	64	I0	4	8	6	7	1	
2/60	5I30000		84	I4200	70	4	4	II	3	5	3	
3/60	6680000		87	I2000	8I	2	3	8	3	3		
4/6I	3I70000		43	I3800	80	2		II	5	2		
7/62	5I20000		80	4800	85	5	3	5	2			

OBSERVATION Nº 2 -

Monsieur C..... Edouard, né le 24 Août I887 est le frère jumeau d'Auguste C..... qui est soigné pour érythrémie depuis I949, consulte le 28 Mars I96I pour douleur de l'hypochondre droit et oedème des chevilles.

A l'examen gros foie dur, sensible, douleur vésiculaire à la palpation. Rate non palpable.

Tension artérielle : I7-I0 - Coeur régulier -

Un examen de sang révèle la polyglobulie -

Hématies : 6.600.000, leucocytes : 6.000, hémoglobine ; I08, valeur globulaire : 0,8I, polynucléaires neutrophiles : 70, éosinophiles : 2, lymphocytes : I9, monocytes : 9, plaquettes : 300.000

Nous sommes en présence d'une érythrémie dont le caractère familial paraît exceptionnel. Elle est tout d'abord traitée par saignées : 2 saignées de 370 et 250 grammes seront pratiquées au cours du mois de Mars.

En Avril I96I, Mr C..... est hospitalisé pour douleur abdominale vive ; une cholécystographie révèle la présence de trois calculs vésiculaires. Le taux des hématies est encore à 6.2I0.000. Les troubles sanguins font conseiller tout d'abord un traitement médical de la lithiase, la polycythémie est traitée par :

- Une saignée de 200 grammes tous les I0 jours -
- Et par Misulban : 2 comprimés par jour -

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 22 Juillet I96I.

Contrôle du 22 Juillet I96I.

Hématies : 5.030.000, hémoglobine : 86, leucocytes : 5.600, polynucléaires neutrophiles : 62, éosinophiles : 1, lymphocytes : 29, monocytes : 8.

- Arrêt du traitement -

Nouveau contrôle le 9 Novembre I96I.

Hématies : 5.I80.000, plaquettes : 295.000, hémoglobine 95 %, leucocytes : 5.200.

Le 26 Juillet I962 -

Hématies : 5.640.000, hémoglobine : 84 %, valeur globulaire : 0,82, leucocytes : 6.000, polynucléaires neutrophiles : 59, éosinophiles : 2,5, lymphocytes : 24, monocytes : I4;5.

A cette date : pas de cyanose, la rate n'est pas palpable, la tension artérielle est à I4-8. Aucun incident vasculaire ni hémorragique ; seule persiste la douleur vésiculaire et l'augmentation de volume du foie en rapport avec la lithiase biliaire.

RESUME -

Polyglobulie modérée sans splénomégalie. Il semble s'agir d'une forme mineure de maladie de Vaquez. Le frère jumeau de ce malade, Mr A. C..... est l'objet de la première observation : maladie de Vaquez avec transformation myéloïde.

Le traitement chimique par Misulban ramène le taux des hématies à la normale, mais l'arrêt du traitement entraîne une rechute hématologique.

Il est intéressant de comparer ces deux jumeaux : leur ressemblance physique est frappante ; ils présentent le même symptôme pathologique : la polyglobulie ; mais chez le premier Mr A. C..... la maladie de Vaquez réalise sa forme complète et la longue évolution a permis d'observer les multiples complications : thromboses vasculaires multiples, ostéite tuberculeuse, transformation myéloïde.

Chez le second, Mr E. C..... la maladie de Vaquez présente sa forme mineure : l'examen hématologique fait systématiquement en raison des antécédents fraternels révèle la polyglobulie. C'est un signe unique sans aucune modification de la série granulocytaire ; le taux des plaquettes reste dans les limites de la normale.

-:-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU RECAPITULATIF des HEMOGRAMMES de Mr Edouard C.....

ate	G.R	Plaq.	V.G.	Hb	G.B	P.N	E	B	L	Mo
3/6I	6.600.000	300000	0,8I	I08	6.000	70	2		I9	9
il 6I	6.2I0.000			98	5.200	63	5	0,5	I9	9
Début Misulban										
7/6I	5.030.000		0,86	86	5.600	62	1		29	8
Arrêt du Misulban										
II/6I	5.I80.000	295000	0,92	95	5.200	60	1		30	9
7/62	5.640.000		0,82	84	6.000	59	2,5		24	I4,5

OBSERVATION Nº 3 -

Mr A..... Charles, Cultivateur de 47 ans est adressé au Dr PERREAU par le Dr BARRAULT le I4 Mars I958 pour albuminurie ; il n'a aucun antécédent de néphrite et son albuminurie a été constatée pour la première fois en Décembre I957. Le malade se plaint de céphalées et de vertiges.

A l'examen physique : érythrocyanose du visage, de la peau et des muqueuses ; la rate n'est pas palpable. La tension artérielle est I5-9 ; coeur régulier.

Les examens complémentaires vont, d'une part, explorer la fonction rénale, et, d'autre part, déceler une polyglobulie.

- Examen rénal : pas d'oedème ; albuminurie : 0,50, pas de glucose, cytologie : ni cylindres, ni hématies.

- Epreuves fonctionnelles :

P.S.P. I6 % -

Urée : 0,38 -

Cholestérol : I,67 -

- Polyglobulie -

- Hématies : 6.I30.000, hémoglobine : I55, valeur globulaire : I,26, leucocytes : I6.400, polynucléaires neutrophiles : 77, éosinophiles : 2, basophile : I, monocytes : 4 -

Un hémogramme antérieur pratiqué en Juillet I955 avait donné le résultat suivant :

- Hématies : 4.760.000, hémoglobine : I00 %, leucocytes : 6.400, polynucléaires neutrophiles : 68, éosinophiles : 5, lymphocytes : 27, monocytes : I0 -

Il n'existe aucun antécédent familial, pas de tumeur rénale : l'urographie ne révèle aucune anomalie ; la radio thoracique est normale et il n'y a pas d'insuffisance respiratoire chronique.

Il s'agit d'une polycythémie vraie : maladie de Vaquez.

Adressé dans le service des isotopes du Professeur FAUVERT

le malade reçoit le 22 Avril I958 une injection intra-veineuse de 7 millicuries de P.32.

Le I3 Avril I959 - rechute de polyglobulie.

- Hématies : 6.240.000, hémoglobine ; I20, valeur globulaire : 0,96, leucocytes : I3.200, polynucléaires neutrophiles : 75, éosinophiles : 3, lymphocytes : I5, monocytes : II.

Le 29 Mai, nouvelle injection de 7 millicuries de P.32.

Le malade est revu le 3 Mai I960, il a 5.960.000 hématies, et II.200 leucocytes ; il reçoit le 20 Mai une troisième injection de phosphore : 7 Millicuries.

Le I5 Septembre le taux des hématies retombe à 5.070.000.

Le I3 Janvier I96I, il est à nouveau à 5.690.000. La rate n'est pas palpable, l'érythrose persiste, la tension artérielle se maintient à I5-9, le malade refuse un nouveau transfert à PARIS pour y recevoir une nouvelle injection ; il est alors mis au Misulban à raison de :

- 3 comprimés par jour pendant I0 jours, puis :
- 2 comprimés par jour pendant I0 jours, et enfin :
- I comprimé par jour les mois suivants.

Ce traitement est interrompu au mois de Mai I96I.

Une surveillance hématologique vérifie le maintien du taux des hématies au dessous de 5 millions.

La protéinurie initiale a disparu avec le retour du taux des hématies à la normale : l'examen n'avait pas montré de lésion rénale.

Le 8 Février I962, augmentation de la cyanose et de la céphalée.

Hémogramme :

- Hématies : 5.I00.000, leucocytes : 8.000, tension artérielle : I4-8 -

Le I0 Février le malade est remis au Misulban à raison de 2 comprimés par jour, 2 saignées de 200 cm3 permettront

d'attendre les effets du produit. Cette dose est poursuivie jusqu'au IO Mars et apportera une nette amélioration fonctionnelle. Un traitement d'entretien de 2 comprimés, I5 jours par mois est alors poursuivi ; le taux des hématies se maintient en dessous de 5 millions et il n'y a pas de diminution grave des leucocytes ni des plaquettes.

Le 28 Juin I962 -

- Hématies : 4.640.000, leucocytes : 6.000 -

CONCLUSION -

Polyglobulie primitive décelée en Mars I958, traitée par le phosphore radio-actif : 7 millicuries en Avril I958, Mai I959 et Mars I960. A l'occasion d'une rechute il est mis depuis Janvier I96I à un traitement de Misulban par voie buccale.

Ce traitement permet une stabilisation hématologique au dessous de 5 millions d'hématies.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU RECAPITULATIF des HEMOGRAMMES de Mr A.....

ate	G.R.	Plac.	V.G	Hb	G.B	P.N	E	B	L	Mo	My	
1. 55	4760000			I00	6400	68	5		27	I0		
e 58	6I30000		I,26	I55	I6400	77	2	1	I6	4		
P.32 - 7 M.C. le 22 Avril I958												
4/59	6240000		0,96	I20	I3200	75	3	1	I5	6		
P.32 - 7 M.C. le 29 Mai I959												
I2/59	4980000		0,98	97	9200	76	6	1	II	6		
5/60	5960000			I04	II200	80	7		7	6		
P.32 - 7 M.C. le 20 Mai I960												
9/60	5070000			I0I	I0000	7I	I		2I	7		
I/6I	5630000			II8	6000	7I	6		I2	II		
Début du Misulban												
I/6I	5300000		0,50	I0I	I0000	7I	3	3	I9	4		
2/6I	5040000		0,97	97	7200	76	2	1	9	I2		
2/6I	5I20000		1	I03	7200	67	1	2	24	5		
3/6I	5I50000		I,03	I07	7200	68	2	2	22	6		
Arrêt du Misulban												
9/6I	4860000		0,98	96	7200	68	1		23	8		
I2/6I	5I00000		1	I03	8000	68	2	1	20	9		
Reprise du Misulban le 8.2.62 - 2 Saignées												
e 62	4400000	I70.000	I,09	96	7200	74	2		20	4		
4/62	4520000		I,II	I00	9600	70	1	1	23	5		
6/62	4640000		I,04	96	6000	50	2	1	34	I3		

OBSERVATION Nº 4 -

Monsieur G..... né le 28 Février I895, Cultivateur est adressé le Ier Décembre I960 par le Docteur BRESSOLLETTE pour vertige avecchute, mais sans perte de connaissance.

Il est en traitement depuis I958 pour une cyanose. Elle aurait subi depuis quelques mois une nette augmentation et se serait compliquée de troubles vasculaires : crises douloureuses du gros orteil avec cyanose et oedème.

Un hémogramme le 28 Août I959 révélait la polyglobulie.

- Hématies : 7.920.000, hémoglobine : I46 %, leucocytes : 34.800, polynucléaires neutrophiles : 82, éosinophiles : 3, lymphocytes : 8, monocytes : 5, myélocytes : 2 -

L'examen montre les signes typiques d'une polycythémie :

La coloration des téguments et des muqueuses est rouge violacée ; la rate déborde de 3 cms le rebord costal, elle est dure et régulière ; le foie déborde de 2 cms.

- Tension artérielle : I4-8 - coeur normal - petit oedème malléolaire bilatéral.

Il existe d'autre part des angiomes cutanés multiples ; on peut suspecter l'association d'une angiomatose hémorragique familiale chez cet homme qui avait des épistaxis fréquentes dans sa jeunesse et dont le fils, âgé de 40 ans à des épistaxis.

Hémogramme le I.I2.60 -

- Hématies : I0.200.000, hémoglobine : I72 %, valeur globulaire : 0,84, leucocytes : 2I.600, polynucléaires neutrophiles : 89, éosinophile : I, basophile : I, lymphocytes : 4, monocytes : 4, myélocyte : I -

Les urines renferment de l'albumine, mais il n'existe aucun autre signe d'une lésion rénale.

RESUME -

- Polyglobulie primitive n'ayant reçu aucun traitement majeur. Le Misulban seul par cures discontinues ramène à la normale le taux des hématies qui passe de I0.200.000 à 4.760.000, et le taux des leucocytes qui passe de 2I.600 à 8.800.

Ce traitement commencé en Décembre I960 est interrompu en Avril I96I ; l'amélioration clinique et hématologique persiste encore au dernier examen en Mai I962.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU RECAPITULATIF des HEMOGRAMMES de Mr G.....

te	G.R.	Plaq.	V.G	Hb	G.B	P.N	E	B	L	Mo	My	Mé ta
8/59	7920000		0,92	I46,5	34800	82	3		8	5	2	
2/60	I0200000		0,84	I72	2I600	89	1	1	4	4	1	
				3 Saignées - Début du Misulban								
I/6I	7020000		I,05	I47	I2800	88	1	1	I0	1		
2/6I	6420000		I,I2	I44	I2800	8I			I2	7		
4/6I	3400000		0,98	67	7600	6I	6		20	I3		
				Arrêt du Misulban								
5/6I	3740000			75	7200	53	5	1	30	11		
7/6I	4080000		I	8I	6800	49	4	1	22	I8	2	4
9/6I	42I0000		I	84	7600	62	6	1	I9	I0	1	1
I/6I	4340000		I,03	89	8400	48			27	I8	4	3
5/62	4760000			I00	8800	55	1	1	I9	22		2

POSOLOGIE - RESULTATS

Le traitement de la polycythémie vraie en transformation myéloïde paraît poser des indications et une posologie spéciales. Le Misulban doit y être prescrit suivant le schéma général du traitement de la leucémie myéloïde.

Dose d'attaque de 6 mg. par jour, surveillance de la formule sanguine, puis traitement d'entretien par cure continue à dose plus faible : 2 à 4 mg.

Dans ce cas, l'hyperleucocytose est rapidement réduite ; en un mois le taux des leucocytes baisse jusqu'aux environs de I5.000. On constate une poussée d'éosinophilie et ultérieurement la disparition des formes jeunes. L'évolution des érythrocytes et des plaquettes est tout à fait différente à ce stade d'anémie relative et de thrombopénie, évolution ultime de la polyglobulie. En I Mois, le taux des plaquettes revient à la normale ; l'anémie ne s'accentue pas et le traitement d'entretien poursuivi pendant 32 mois maintient un chiffre normal d'hématies, de granulocytes et de plaquettes.

Dans le maladie de Vaquez à sa phase polyglobulique les doses doivent être prudentes et variables suivant les résultats hématologiques. On conseille un traitement initial de 6 mg. En 3 à 4 Mois, il ramène le taux des hématies au dessous de 5 millions ; la chute des leucocytes est plus rapide. L'arrêt du traitement n'entraîne pas automatiquement une rechute rapide, l'un de ces 3 malades reste stabilisé I3 mois après cet arrêt. Chez un autre la rémission a duré 8 mois et une petite rechute a été de nouveau sensible à une nouvelle cure.

Nous n'avons observé aucune complication clinique ni hématologique, pas d'hémorragie, pas de neutropénie ni de transformation maligne.

Quel est l'avenir de ces malades ? Il semble aussi difficile de le prévoir qu'au cours du traitement par le radio-phosphore en présence duquel les polyglobuliques sont inégaux dans l'immédiat et dans l'avenir.

En pratique nous proposons de faire d'abord un traitement d'attaque à la dose de 6 mg. par jour pendant I mois ; 4 mg. par jour pendant 2 mois. Une surveillance hématologique précisera tous les I5 jours le chiffre des hématies, des leucocytes et des plaquettes. Ce traitement d'attaque sera interrompu lorsque le taux des hématies aura atteint 5 Millions. Ensuite se pose la question d'un traitement d'entretien : il peut être proposé s'il n'y a aucune dépression des lignées thrombocytaires et granulocytaires. Dans ces cas, la dose de I mg. par jour, chaque jour ou 2 mg. par jour, I5 jours par mois, nous a paru maintenir un équilibre en freinant l'hyperactivité médullaire initiale de ces sujets.

Une posologie réduite, une surveillance hématologique régulière permettent de considérer le Misulban comme une thérapeutique efficace de la polyglobulie. Elle n'a pas la prétention de supplanter le phosphore radio-actif qui reste le traitement de base ; elle peut néanmoins le suppléer lorsqu'il est dépassé en cas de transformation myéloïde, ou lorsque les conditions matérielles ne permettent pas son application en cas de polycythémie vraie.

-:-:-:-:-:-:-:-

CONCLUSION

Le I-4 Diméthane-Sulfonyl-Oxybutane, médicament de base de la leucémie myéloïde, mérite de prendre place dans le traitement des polycythémies.

Nous l'avons essayé dans deux conditions différentes.

- Dans la transformation myéloïde d'une vieille maladie de Vaquez -
- Dans trois cas de polycythémie vraie à leur stade initial -

Ce traitement chimique s'est révélé efficace dans la transformation myéloïde ; son action a paru identique à celle que l'on observe dans la leucémie myéloïde chronique. Dans les formes polyglobuliques, le chiffre des hématies revient à la normale en 3 mois environ. Nous n'avons observé aucune diminution grave du taux des leucocytes ni des plaquettes.

Les doses d'attaque ont été de 6 à 4 mg. par jour jusqu'au retour des chiffres globulaires à la normale. Ensuite on pourrait préconiser un traitement d'entretien à la dose de I mg. par jour par cures continues ou discontinues.

Le phosphore radio-actif reste le traitement essentiel des polyglobulies, mais ses impossibilités ou ses contre-indications rendront légitime l'essai du Myléran.

-:-:-:-: -: -: -:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ANCLA (M.).- Le volume sanguin des polyglobulies. Thèse, Paris, I953.

ALAJOUANINE (T.), BOUDIN (G.).- Les manifestations nerveuses de la maladie de Vaquez. Bull. et Mem. Soc. Med. Paris, 68, 538 I952.

AUBERTIN (E.), DAVID-CHAUSSE (F.), ROY (A.), FENELON (J.).- A propos de 2 cas de pancytopénie au cours de traitements par le Misulban. Jour. de Med. de Bordeaux et du Sud-Ouest. nº 9, 939-942, Sept. I960.

BERK (L.).- Oxygen saturation of sternal marrow blood in polycythemia vera. Proc. Soc. Biol. and Med. , 69, 3I6, I948.

BERLIN (H.), LAWRENCE (J.H.).- Blood volume in polycythemia as determinated by P.32 labeled red blood cells. Am. Med., 9 747-76I, I950.

BERNARD (J.), BESSIS (M.).- Hématologie clinique. Paris, Masson édit. I958.

BERNARD (J.), MATHE (G.), NAJEAN (Y.).- Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le I-4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane. Sem. des Hop., 3082, 6 Oct. I955.

BERNARD (J.), MATHE (G.).- Principes généraux de la chimiothérapie des cancers et des leucémies. Sem. Thé., Nov. I957.

BERNARD (J.).- Les maladies du sang. Ed. Flammarion, Paris, I948. (Collection médico-chirurgicale).

BEST (W.R.), LIMARZI (L.R.).- Newer agents in the management of leukaemia, polycythemia, and plasmocytic myeloma. Med. Clin. of North Am. , 39, E, 20I-205, I955.

BETHARD (W.).- Leucémie lymphatique chronique coexistant avec une érythrémie. Blood, 8, 934, I953.

BJORKMAN (J.).- Trois cas d'érythrémie avec fibrinopénie. Acta. Med. Scand., I29, 472-475, I947.

BLOCK (M.), BETHARD (W.).- Etude de la moelle osseuse dans la maladie de Vaquez. J. of Clin. Invest., 3I, 6I8-627, I952.

BOIVIN (P.), MALLARME (J.) FAUVERT (R.).- Traitement de la polyglobulie primitive. Rev. du Prat., 2389-2397. I.9.I962.

BRUMPT (L.).- Le prurit dans la maladie de Vaquez. P. M. 60, I397-I938, Oct. I952.

CAHEN.- Polycythémie préleucémique. Thèse Paris - I930.

CALABRESI (P.), MEYER (O.).- Polycythemia vera course and therapy Ann. Int. Med., 50, I203, I959.

CAZAL (P.).- Montpellier médical, nº 2, 57, I960.

CESSIEUX.- Ulcère gastro-duodénal et polyglobulie. Thèse, Lyon, I944.

CLOSSON (J.), CONTAIT (M.).- Le myléran dans la leucémie myéloïde chronique. Intérêt du traitement d'entretien systématique. Rev. Belg. Path. et Med. ; Exp. 25, 5, 4I4, Nov. I956.

CLOSSON (J.).- Traitement de la maladie de Vaquez par le P.32. P.M. 58, I292-I295, I950.

COUTARAT (F.).- Etiopathogénie de la maladie de Vaquez et traitement. Thèse, Paris, I947.

CROIZAT (P.), NOEL (R.), REVOL (L.).- Hématologie clinique. Camugli édit. Lyon, I8I-207.

CROIZAT (P.), REVOL (L.), MOREL (P.), MOURIQUAND (C.), DRAPIER (P.) A propos de 42 cas chroniques de réticulo-myélosclérose aleucémique essentielle. Sang, 29, 346, I958.

CROIZAT (P.), REVOL (L.), VIBOUD (G.).- Maladie de Vaquez à propos de 62 observations. Jour. med. Lyon, 4I, I279, I960.

DAMESHEK (W.).- Physiopathologie et évolution de l'érythrémie vraie. J.A.M.A., I42, 790, I950.

DAMESHEK (W.), CUNZ (F.).- Leukemia crune et Stratton. New-York an London, 262-297, I958.

DAMESHEK (W.), HENSTELL (H.).- Diagnostic de l'érythrémie. Ann. of Int. Med. I3, 60.

DI GUGLIEMO (G.).- Les maladies érythrémiques. Rev. Hématol., I, 355-359, I946.

DRAPIER (Mm).- La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Thèse, Lyon I958.

DREYFUS (J.C.), SHAPIRA (G.).- Le fer sérique. Sang. 20, 374-390, I949.

DUVOIR (M.).- Ankylostomothérapie. Sang. I5, 8I-9I, I942.

ENGELKING (E.).- Uber familiare polyzythamie. Klin. Monatsbl. Augenh ; 64, 645, I920.

ERF (L.A).- Radiophosphorus for treatment of polycythemia. Am. J. Med., IO, 362-366, I946.

ERF (L.A).- Radioactive phosphorus in the treatment of primary polycythémia. Progress. in hematology, I, I53, I956.

FAUVERT (R.), BOIVIN (P.), MALLARME (J.), NICOLLOT (F.).- Conduite et résultats du traitement des polyglobulies par le radio-phosphore 32. Etude de 200 cas. Nouv. Rev. Franç. Hémat. , I, 459, I96I.

FAUVERT (R.), BENHAMOU, BOIVIN.- Polyglobulie et cancer primitif du foie. Bull. Soc. Méd. Hop. Paris, I9 et20, 76, 752-762, I960.

FAUVERT, MALLARME, RAPIN.- Bull. Soc. Med. Paris, I et 2, 76-80 I952.

GAISBOCK (F.).- L'érythrémie. Ergebn. Inn. Med. Kinderh, 2I, 234, I922.

GERMAIN (A.), LE GALLOU (M.).- Le traitement de la maladie de Vaquez par irradiation de la région pyloro-duodénale. Bull. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris, 4, 68-72, I940.

HALL (B.).- Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia vera. Results and hematologic complications. Am. J. Med. Soc., 209, 7I2-7I7, I945.

HALBERSTMA (T.), DYKSTRA (O.H.).- Polycythemia vera in childhood. Am. J. Dis. Child., 60, 907-9I6, Oct. I940.

HANSEN (P.B.).- Faits sur le traitement par le Myléran spécialement dans les cas de leucémie myéloïde. Fol. Clin. Inter. 4, (6), 267, I954.

HAYNAL (E.), GRAF (F.).- Le rôle du système hypophyso-hypothalamique dans la pathogénie de l'érythrémie. Acta. Med. Scand. 62, I39, I950.

HERBEUVAL (R.), CUNY (G.).- La maladie de Vaquez et hypernephrome. P.M. 65, (7), I32, Janv. I957.

HINES (L.).- Contrôle de l'érythrémie par les saignées. Am. J. Med. Scand, 206, 434-438, I943.

HUTT (M.), SMITH (P.).- The value of the rib biopsy in the study of marrow disorders. J. Clin. Path., 5, 246, I952.

KARTUN (P.).- Les manifestations électrocardiographiques des polyglobulies. Sem. Hop. Paris, I, 7-IO, I957.

LAWRENCE (J.), BERLIN (M.), HUFF (R.).- Nature et traitement de l'érythrémie. Etude sur 263 malades. Médicine, 32, 323, I953.

LAMARQUE (P.), THIBAUD (E.).- Utilisation du P.32 dans le traitement de diverses hémopathies. J. de Radiol., 33, 50I-504, I952.

LAWRENCE (J.H.).- The control of polycythemia by marrow inhibition : IO years study on I72 patients. J.A.M.A., I4I, I3-I8, I949.

LEDLIE (E.M.).- The incidence of leukemia in patients with polycythemia vera treated by P.32. Clin. Radiol., 2, I30, I960.

LOUIS (J.).- Treatment of polycythemia vera with Myléran. J.A.M.A. I68, nº I4, I880-I882, Déc. I958.

LUTENBACHER (R.).- L'érythrémie. Thèse, Paris, I9I2.

LITWINS (J.).- Polycythemia vera with terminal mylogenous leukemia. Bull. Med. New-York, I8, 38-45, I955.

MALLARME (J.).- Le traitement actuel de la maladie de Vaquez. Sem. Hop. Paris, 34, 2037, I959.

MARCHAL.- Sur un cas d'érythrémie avec leucémie aigue terminale. Bull. et Mem. Soc. Med. Paris, 37, 651-657, 1940.

MARCHAL (G.), MALLET (L.).- Téléroentgenthérapie totale dans la maladie de Vaquez. Bull. et Mém. Soc. Med. Paris, 737-744, Juin 1933.

MARCHAL (G.), MALLET (L.), BEAU (H.), DUHAMEL (G.).- Sur les transformations érythro-myéloïde de l'érythrémie de Vaquez Bull. et Mem. Soc. Hop. Paris, 822-826, 9 Juil. 1954.

MASOUREDIS (S.P.); LAWRENCE (J.H.).- The american journal of the medical science, 233, nº 3, 268, 1957.

MATHONNET (F.).- Traitement de la polyglobulie essentielle par exsanguino-plasmathérapie. Thèse, Lyon 1956.

MASOUREDIS (S.P.), LAWRENCE (J.H.).- The problem of leukemia in polycythemia vera. Am. J. Med. Soc. 233-268, 1957.

MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.), LEROUX (M.), CHENDEROVITCH (J.).- 2 cas de splénomégalie myéloïde avec thrombocythémie hémorragipare action du Myléran, intérêt des thrombo élastogrammes. Le Sang nº 3 - 1957 -

MAYER (G.), MAYER (S.), WAITZ (R.).- Rapports de la polycythémie vraie avec les myélosclérose et les leucoses. Rev. du Prat. 2399-2410, 1er Septembre 1962.

NADLER (S.), COHN (I.).- Familial polycythemia. Am. Med. Soc. 198, 41, 1939.

OBSEN (K.).- Polycythemia vera with fibrinogenic hemorrhagic diathesis. Acta. Med. Scand., 139, 415-420, 1951.

PALIARD, GUICHARD, PLAUCHU.- La transformation anémique des polyglobulies. Lyon Med., 15 Février 1948.

PERELMAN (R.).- Polyglobulies primitives : maladie de Vaquez Feuillets médicaux nº 5, Déc. 1958.

PRENTICE (T.C.), BERLIN (N.).- Effect of therapy on blood volume blood pressure and spleen size in polycythemia vera. Arch. of Int. Med., 89, 584-590, 1952.

RAVINA.- Action rapide et efficace de la pyrimethamine dans la polyglobulie essentielle. P.M. nº 5, 86-87, I957.

REINHARD (E.), MOORE (C.).- Le P.32 comme agent thérapeutique. J. Lab. Clin. Med., 3I, I07, I946.

REUBI (R.).- Epreuves rénales dans la maladie de Vaquez. J. Urol. Paris, 58, 23I-236, I952.

REVOL (L.).- La maladie de Vaquez étude étiologique, clinique et hématologique. Rev. Prat., 2369-2387, Ier Sept. I962.

REZNIKOFF (P.), FOOT (M.).- Etiologic and pathologic factors in polycythemia vera. Am. J. Med. Soc., I89, 753-80I, I935.

ROHR (K.).- Der formenkreis des myelofibrosesyndroms. Acta Haemat., 20, 63-74, I958.

ROUSSO (C.).- Les principaux cytostatiques. Praxis nº 2, 8I, I959.

ROSENTHAL (M.), BASSEN (F.).- Course of polycythemia. Arch. of Int. Med., 62, 903, I938.

ROUQUES (L.).- Le traitement de la polyglobulie par le I-4 Diméthane-sulfonyl-oxybutane. P.M. nº 7, 260, 7 Fév. I959.

SCHAFER (P.).- Etiologie et traitement de la polycythemia rubra vera. Ann. Surg., I22, I098-II24, I945.

SCHWARTZ (S.), EHRLICH (L.).- Relationdhip of polycythemia vera to leukemia ; critical review. Acta. Hémat., 4, I29-I47, I950.

SOHVAL (A.R.).- Complications hépatiques de la polycythémie. Arch. of Int. Med., 62, 925, I938.

STORTI (E.).- Diagnostic des maladies du sang. Paris, Doin, édit. I959.

STROEBEL (C.F.).- Treatment of polycythemia vera. II. Course and therapy. Ann. Int. Med., 50, I203-I2I6, I952.

TINNEY (W.), HALL (B.).- Prognosis of polycythemia vera. Staff. Meet. Mayo Clin., 20, 306-3I0, I945

TINNEY (W.), HALL (B.), GIFFIN (H.).- Polycythemia vera. Proc. Staf. Meet. Mayo Clin. I8, 227-252, I943.

TOUCHARD (R.).- Splénomégalie préérythrémique. Thèse Bordeaux, I954.

TUBIANA (M.).- Le traitement de la polyglobulie essentielle. Les acquisitions médicales récentes. Paris, édit. méd. Flammarion, I45-I57, I953.

TUBIANA (M.), SCHAPIRA (M.).- Polyglobulie essentielle et fer sérique. P.M. 59, I324-I326, I95I.

TUBIANA (M.), VALLEE (G.), BOIRON (M.), PEREZ (R.).- Le devenir des polyglobulies essentielles traitées par le phosphore radio-actif. A propos d'une série de 3I0 cas. Nouv. Rev. Franç. Hemat. I, 445, I96I.

VAQUEZ.- Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyper-globulie excessive et persistante. Bull. Med. Paris, 849, I892.

VIBOUD (J.P.).- La maladie de Vaquez. Thèse Lyon, I960.

VIDEBACK (A.).- Polycythemia vera. Evolution et pronostic. Acta. Med. Scand. I38, I79, I950.

WASSERMAN (L.R.), BASSEN (F.A.).- Polycythemie. Encyclopédie médico-chirurgicale "Sang" I958.

WASSERMAN (L.R.), LAWRENCE (J.H.), BERLIN (N.).- The bone marrow picture in polycythemia vera before and after treatment with P.32 Acta. Med. Scand., I43, 442-449, I952.

WASSERMAN (L.R.), BASSEN (F.A.).- Encyclopédie médico-chirurgicale "Sang et système végétatif".

WASSERMAN (L.R.).- Polycythemia vera. Its course and treatment : relation to myeloïd metaplasia and leukemia. Bull. New-York. Acta. Med. 30, 343, I954.

WASSERMAN (L.R.).- le Fer radio-actif dans les polyglobulies. J. of Clin. Invest., 3I, 32, I952.

WEILL (P.E.).- Hématologie clinique et laboratoire. Paris. Masson édit. I946.

WEILL, CAHEN.- La polycythémie préleucémique. Le Sang, nº 6, I930.

WILKINSON (J.F.).- Discussion on the chemotherapy of the reticuloses. Proc. of the Roy. Soc. of Med., 46, 9, 685-692, I953.

WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.), FESSAS (P.), HANT (A.), ALTMAN - Chemotherapy of leukemia, hodgkin's disease and related disorder - Ann. of Int. Med. 4I, (3), 447-464, I954.

WINTROBE (M.).- Clinical hematology. Philadelphie. Lea Febiger édit. I958.

ZIMMERMAN (O.).- Zur kazuistik der erythamie mit. Ubergangin leukamie. Klin. Wchnschr., I3, 696-702, I934.